

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER

Volume 9 • No. 3 • July - September 2015

ISSN 1978 - 3744

Published every 3 month

- Trust Board :** Vice President of "Dharmais" Cancer Hospital
Board of Direction : HRD and Education Director
Medical and Treatment Director
General and Operational Director
Finance Director
- President :** Dr. dr. M. Soemanadi, Sp. OG
Finance : dr. Sariasih Arumdati, MARS
Secretary : dr. Kardinah, Sp. Rad
Artistic : dr. Edy Soeratman, Sp.P
Production Manager : dr. Zakifman Jack, Sp.PD, KHOM
Chief Editor : dr. Nasdaldy, Sp. OG
Editor-in-Chief : dr. Chairil Anwar, Sp.An (Anesthesiologist)
Editor : dr. Bambang Dwipoyono, Sp. OG (Gynecologist)
1. Dr. dr. Fielda Djuita, Sp.Rad (K) Onk Rad (Radiation Oncologist)
2. dr. Kardinah, Sp. Rad (Diagnostic Radiology)
3. Dr. dr. Dody Ranuhardy, Sp.PD, KHOM (Medical Oncologist)
4. dr. Ajoedi, Sp.B, KBD (Digestive Surgery)
5. dr. Edi Setiawan Tehuteru, Sp.A, MHA (Pediatric Oncologist)
Editorial Coordinator : dr. Edy Soeratman, Sp.P (Pulmonologist)
Peer-Reviewer : 1. Prof. dr. Sjamsu Hidajat, SpB KBD
2. Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB , SpOT
3. Prof. dr. Siti Boedina Kresno, SpPK (K)
4. Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
5. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK
6. Prof. dr. Djajadiman Gatot, SpA (K)
7. Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M.Med.Sc, Ph.D
8. Prof. Dr. Maksun Radji, M.Biomed., Apt
9. Prof. dr. Hasbullah Thabrany, MPH, Dr.PH
10. Prof. dr. Rainy Umbas, SpU (K), PhD
11. Prof. Dr. Endang Hanani, M.Si
12. Prof. Dr. dr. Moh Hasan Machfoed, SpS (K), M.S
13. Prof. Dr. dr. Nasrin Kodim, MPH
14. Prof. Dr. dr. Agus Purwadianto, SH, MSi, SpF (K)
15. Dr. dr. Aru Sudoyo, SpPD KHOM
16. dr. Elisna Syahrudin, PhD, SpP(K)
17. Dr. dr. Sutoto, M.Kes
18. dr. Nuryati Chairani Siregar, MS, Ph.D, SpPA (K)
19. dr. Triono Soendoro, PhD
20. Dr. dr. Dimiyati Achmad, SpB Onk (K)
21. Dr. dr. Noorwati S, SpPD KHOM
22. Dr. dr. Jacub Pandelaki, SpRad (K)
23. Dr. dr. Sri Sukmaniah, M.Sc, SpGK
24. Dr. dr. Slamet Iman Santoso, SpKJ, MARS
25. Dr. dr. Fielda Djuita, SpRad (K) Onk Rad
26. Dr. Monty P. Satiadarma, MS/AT, MCP/MFCC, DCH
27. dr. Ario Djatmiko, SpB Onk (K),
28. dr. Siti Annisa Nuhoni, SpRM (K)
29. dr. Marlinda A. Yudharto, SpTHT-KL (K)
30. dr. Joedo Prihartono, MPH
31. Dr. Bens Pardamean

Accredited No.: 422/AU/P2MI-LIPI/04/2012

Secretariat:

Rumah Sakit Kanker "Dharmais" (Pusat Kanker Nasional)
Ruang Indonesian Journal of Cancer Gedung Litbang Lt. 3
Jl. Letjen S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Tel. (021)5681570 (ext. 2372) Fax. (021)56958965
E-mail: journal.cancer@gmail.com
Website: www.indonesianjournalofcancer.org

Published by:



Pedoman bagi Penulis

Ruang Lingkup

Majalah ilmiah *Indonesian Journal of Cancer* memuat publikasi naskah ilmiah yang dapat memenuhi tujuan penerbitan jurnal ini, yaitu menyebarkan teori, konsep, konsensus, petunjuk praktis untuk praktek sehari-hari, serta kemajuan di bidang onkologi kepada dokter yang berkecimpung di bidang onkologi di seluruh Indonesia. Tulisan hekdaknya memberi informasi baru, menarik minat dan dapat memperluas wawasan praktisi onkologi, serta member alternatif pemecahan masalah, diagnosis, terapi, dan pencegahan.

Bentuk Naskah

Naskah disusun menggunakan bahasa Indoensia, diketik spasi ganda dengan garis tepi minimum 2,5 cm. Panjang naskah tidak melebihi 10 halaman yang dicetak pada kertas A4 (21 x 30 cm). Kirimkan 2 (dua) kopi naskah beserta CD-nya atau melalui e-mail.

Naskah dikirim ke:

RS. Kanker Dharmais, Ruang Instalasi Gizi, Lt. 1
Jl. S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Telp.: 021 581570-71 Ext. 2115 atau 021 5695 8965
Fax.: 021 5695 8965
E-mail: info@indonesianjournalofcancer.org

Judul dan Nama Pengarang

Judul ditulis lengkap dan jelas, tanpa singkatan. Nama pengarang (atau pengarang-pengarang) ditulis lengkap disertai gelar akademiknya, institusi tempat pengarang bekerja, dan alamat pengarang serta nomor telepon, faksimili, atau *e-mail* untuk memudahkan korespondensi.

Abstrak

Naskah tinjauan pustaka dan artikel asli hendaknya disertai abstrak berbahasa Indonesia dan Inggris, ditulis pada halaman pertama di bawah nama dan institusi. Panjang abstrak 100-150 kata untuk naskah panjang atau 50-100 kata untuk naskah pendek.

Tabel dan Gambar

Tabel harus singkat dan jelas. Judul table hendaknya ditulis di atasnya dan catatan di bawahnya. Jelaskan semua singkatan yang dipergunakan. Gambar hendaknya jelas dan lebih disukai bila telah siap untuk dicetak. Judul gambar ditulis di bawahnya.

Asal rujukan table atau gambar dituliskan di bawahnya. Tabel dan gambar hendaknya dibuat dengan program Power Point, Free Hand, atau Photoshop, (mengggunakan format jpeg).

Daftar Pustaka

Rujukan di dalam nas (teks) harus disusun menurut angka sesuai dengan urutan pemanipilannya di dalam nas, dan ditulis menurut sistem Vancouver. Untuk singkatan nama majalah ikutilah *List of Journal Indexed in Index Medicus*. Tuliskan sebua nama pengarang bila kurang dari tujuh. Bila tujuh atau lebih, tuliskan hanya 3 pengarang pertama dan tambahkan dkk. Tuliskan judul artikel dan halaman awal-akhir. Akurasi data dan kepastakaan menjadi tanggung jawab pengarang.

Jurnal

1. *Naskah dalam majalah/jurnal*
Gracey M. The contaminated small-bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:234-43.

2. *Organisasi sebagai pengarang utama*
Direktorat Jenderal PPM & PLP, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pengobatan malaria. *Medika* 1993; 34-23-8.
3. *Tanpa nama pengarang*
Imaging of sinusitis [editorial]. *Ped Infect J* 1999; 18:1019-20.
4. *Suplemen*
Solomkim JS, Hemsell DL, Sweet R, dkk. Evaluation of new infective drugs for the treatment of intrabdominal infections. *Clin Infect Dis* 1992, 15 Suppl 1:S33-42.

Buku dan Monograf

1. *Penulis pribadi*
Banister BA, Begg NT, Gillespie SH. *Infectious Disease*. Edisi pertama. Oxford: Blackwell Science; 1996.
2. *Penulis sebagai penyunting*
Galvani DW, Cawley JC, Penyunting. *Cytokine therapy*. New York: Press Syndicate of University of Cambridge; 1992.
3. *Organisasi sebagai penulis dan penerbit*
World Bank. *World development report 1993; investing in health*. New York: World Bank; 1993.
4. *Bab dalam buku*
Loveday C. *Virology of AIDS*. Dalam: Mindel A, Miller R, penyunting. *AIDS, a pocket book of diagnosis and management*. Edisi kedua. London: Arnold Holder Headline Group; 1996. H. 19-41.
5. *Attention: konferensi*
Kimura J, Shibasaki H, penyunting. *Recent advanced in clinical neurophysiology*. Presiding dari the 10th International 15-19 Oktober 1995.
6. *Naskah konferensi*
Begston S, Solheim BG, *Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics*. Dalam : Lun KC, Degoultet P, Piemme TE, Reinhoff o, penyunting *MEDINFO 92*. Presiding the 7th World Congress on Medical Informatics: Sep 6-10, 1992; Genewa, Swiss. Amsterdam: North Holland; 1993. H. 1561-5.
7. *Laporan ilmiah*
Akutsu T. *Total heart replacement device*. Bethesda: National Institute of Health, Nation Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No: NHH-NHL1-69-2185-4.
8. *Disertasi*
Suyitno RH. *Pengamatan vaksinasi dalam hubungannya dengan berbagai tingkat gizi [disertasi]*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 1983.

Publikasi lain

1. *Naskah dalam Koran*
Bellamy C. Gizi bayi adalah investasi masa depan. *Kompas* 26 Januari 2000; hal 8 kolom 7-8.
2. *Naskah dari audiovisual*
AIDS epidemic: the physician's role [rekaman video]. Cleveland: Academy of Medicine of Cleveland, 1987.
3. *Naskah belum dipublikasi (sedang dicetak)*
Connellv KK. *Febrile neutrDpenia*. *J Infect Dis*. In press.
4. *Naskah Jurnal dalam bentuk elektronik*
Morse SS. *Factors in the emergence of infectious disease*. *Emerg Infect Dis* [serial online] Jan-Mar 1995 [cited 5 Jan 1996] 1910: [24 screen]. Didapat dari URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
5. *Monograf dalam format elektronik*
CDI. *LiniGii dermatology illustrated* [monograph pada enROM]. Reeves JRT, Maibach H, CMEAMultimedia Lnnip, produser, edisi ke-2. Versi 2.0. San Diego: CMEA; 1995.
6. *Naskah dari file computer*
Hemodynamics III: the ups and down of hemodynamics [program computer]. Versi 2.2. Orlando (FL); Computerized Educational System; 1993.

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER



Volume 9 • No. 3 • July - September 2015

Published every 3 month

Daftar Isi

- 99 – 103 Hubungan antara Ekspresi mRNA Gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dengan Penurunan Kadar β -hCG Serum Pasca-evakuasi Mola Hidatidosa Komplit
(*LAURENS DAVID PAULUS, YUDI MULYANA HIDAYAT, SUPRIADI GANDAMIHARDJA*)
- 105 – 110 Profil Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Onkologi Surabaya, 2014
(*LOELITA MARCELIA LUMINTANG, ADI SUSANTO, RAISSA GADRI, ARIO DJATMIKO*)
- 111 – 117 Pemahaman Perawat Mengenai Medication Errors di Bangsal Perawatan Kanker Anak RSUP Dr. Sardjito
(*SRI MULATSIH, IWAN DWIPRAHASTO, SUTARYO*)
- 119 – 125 Koagulasi Intravaskuler Diseminata pada Kanker
(*ANDREE KURNIAWAN, NATA PRATAMA HARDJO LUGITO*)
- 127 – 132 Cancer Stem Cell-Targeted Therapy: Harapan Baru Terapi Kanker
(*I GUSTI AYU ARTINI*)
- 133 – 138 Schwannoma Nervus Ulnaris
(*ACHMAD FAUZI KAMAL, HENDRA MASKA*)

Hubungan antara Ekspresi mRNA Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* dengan Penurunan Kadar β -hCG Serum Pasca-evakuasi Mola Hidatidosa Komplit

LAURENS DAVID PAULUS, YUDI MULYANA HIDAYAT, SUPRIADI GANDAMIHARDJA

Divisi Onkologi Ginekologi, Departmen Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

Diterima: 21 Juli 2014; Direview: 24 Juli 2014; Disetujui: 3 Juli 2015

ABSTRACT

In 2008, the incidence of hydatidiform mole that occurred in West Java around 1:28. Malignant transformation of Complete Hydatidiform Mole (CHM) is influenced by many factors, among others, is the expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR).

This study uses Historical Cohort to retrieve CHM patients data and trophoblastic tissue paraffin block in 2007-2012, and perform examination of Polymerase chain reaction.

Results of the study: 40 CHM patients, 24 with EGFR (-) and 16 with EGFR (+), at 12 weeks monitoring post evacuation using the Mochizuki regression curve was not obtained persistent mole in the group with EGFR (-), while the group of EGFR (+), all showed an increase in β -hCG levels. Relative risk (RR) of 3.4 in the CHM group with EGFR (+) into a persistent mole compared with EGFR (-) at 6th week and RR of 13.0 in CHM group with EGFR (+) into a persistent mole compared with EGFR (-) at 8th week.

The conclusion of this study demonstrate the suitability of the hypothesis that the higher mRNA gene expression of EGFR, the slower decrease in serum levels of β -hCG after CHM evacuation and expression EGFR (+) may be a predictor of the occurrence of persistent mole.

Keyword: complete hydatidiform mole, persistent mole, epidermal growth factor receptor

ABSTRAK

Pada 2008, insiden mola hidatidosa (MH) yang terjadi di Jawa Barat sekitar 1:28. Transformasi keganasan dari mola hidatidosa komplit (MHK) dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Penelitian ini menggunakan metode *historical cohort* dengan mengambil data dan *paraffin block* jaringan trofoblas pasien MHK tahun 2007–2012, dan dilakukan pemeriksaan *POLYMERASE CHAIN REACTION*.

Hasil penelitian menunjukkan dari 40 pasien MHK, 24 di antaranya EGFR (-) dan 16 EGFR (+) pada 12 minggu pasca-evakuasi menggunakan kurva *regresi Mochizuki*. Tidak didapatkan mola persisten pada kelompok EGFR (-), sedangkan kelompok EGFR (+) semuanya menunjukkan peningkatan β -hCG (mola persisten). Risiko relatif (RR) sebesar 3,4 pada EGFR (+) menjadi mola persisten dibandingkan dengan EGFR (-) pada minggu ke-6 dan RR sebesar 13,0 pada EGFR (+) menjadi mola persisten dibandingkan dengan EGFR (-) pada minggu ke-8.

Hasil penelitian ini menunjukkan kesesuaian dengan hipotesis bahwa semakin tinggi ekspresi EGFR maka semakin lambat penurunan kadar β -hCG serum pasca-evakuasi MHK. Ekspresi EGFR dapat menjadi prediktor terjadinya mola persisten.

Kata Kunci: Mola hidatidosa komplit, mola persisten, *epidermal growth factor receptor*

KORESPONDENSI:

dr. Laurens David Paulus,
SpOG
Apotek Kupang Farma
Jl. Jend. Sudirman No. 19
Kupang
Nusa Tenggara Timur
Email:
laurensdp_md@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyakit trofoblas gestasional (PTG) adalah suatu penyakit yang berasal dari jaringan trofoblas, yang umumnya dimulai dengan kegagalan kehamilan.^{1,2,3} PTG mengacu pada kondisi jinak dan ganas, termasuk di dalamnya mola hidatidosa, mola invasif, koriokarsinoma, dan *placenta site trophoblastic tumor*.^{4,5} Angka kejadian mola hidatidosa di Amerika Serikat 1/1.500 kelahiran hidup, Taiwan 1/125 kehamilan, Indonesia sekitar 1:51- 1:141 kehamilan, sedangkan Jawa Barat sekitar 1:28 persalinan dan kota Bandung 1:427 persalinan dengan insidensi tumor trofoblastik gestasional (TTG) 1:822 persalinan.^{4,6} Penelitian epidemiologi di Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) Bandung pada 2010 menunjukkan penderita TTG pada 2007–2009 pada umumnya berusia 25–29 tahun, paritas rendah, dan riwayat mola hidatidosa sebelumnya.⁷

Tata laksana mola hidatidosa dilakukan dengan evakuasi jaringan mola, diikuti pengamatan klinis dan monitor kadar β -hCG serum untuk mendiagnosis regresi komplisit atau mola persisten. Keganasan yang terjadi pasca-evakuasi merupakan bentuk komplikasi perkembangbiakan sel trofoblas dan secara klinis dikenali sebagai TTG. Menetapnya atau meningkatnya kadar *human chorionic gonadotropin* (hCG) pasca-evakuasi mola hidatidosa yang dikenal sebagai mola persisten merupakan hal yang perlu diperhatikan karena dapat menjadi TTG.^{5,8} Pemantauan TTG klinis di RSHS Bandung pasca-evakuasi dilakukan menggunakan kurva *Regresi Mochizuki* dengan menilai kadar β -hCG serum pada minggu ke-2, 4, 6, 8, dan 12 pasca-evakuasi mola. Diharapkan terjadi penurunan kadar β -hCG serum pada 4, 6, 8, dan 12 minggu secara berturut-turut ≤ 1000 mIU/ml, ≤ 100 mIU/ml, ≤ 20 -30 mIU/ml dan ≤ 5 mIU/ml.³

Transformasi keganasan pada TTG tergantung mutasi gen pada berbagai proto-onkogen, *tumor suppressor gen*, mekanisme kontrol apoptosis, dan perubahan diferensiasi sel yang menyebabkan perubahan pola proliferasi sel sehingga terjadi keganasan.¹

Epidermal growth factor receptor (EGFR) adalah komponen membran sel. Ikatan dengan ligan *epidermal growth factor* akan mengaktivasi sejumlah molekul dalam sel sehingga mengendalikan pertumbuhan sel. Aktivasi proto-onkogen mengakibatkan ekspresi EGFR yang berlebihan yang merangsang terus menerus sel di sekelilingnya berproliferasi sehingga terjadi pertumbuhan jaringan yang tidak terkontrol dan membentuk keganasan.¹

Mola hidatidosa memiliki berbagai perilaku biologis. Salah satunya adalah aktivitas sel trofoblas yang tidak menghilang secara spontan setelah evakuasi jaringan mola hidatidosa, mengingat kepatuhan pasien untuk kontrol pasca-evakuasi mola hidatidosa masih rendah sehingga memungkinkan penyakit berkembang menjadi TTG.^{3,9,10}

Dalam penelitian ini diharapkan ekspresi mRNA gen EGFR pada jaringan MHK dapat menjadi prediktor perjalanan MHK menjadi mola persisten dengan melihat hubungan ekspresi mRNA gen EGFR dengan kadar β -hCG serum pasca-evakuasi MHK.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini menggunakan metode *Historical Cohort* dengan mengambil data dan *parafin block* jaringan trofoblas pasien MHK tahun 2007-2012, kemudian dilakukan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Kriteria inklusi: data pasien MHK yang melakukan evakuasi dan kontrol pasca-evakuasi di RSHS, data tersebut harus mencantumkan kadar β -hCG awal dan pasca-kuretase (sesuai kurva *Regresi Mochizuki*), serta hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan MHK.

Pemeriksaan ekspresi mRNA gen EGFR dilakukan menggunakan *real time PCR* dengan teknik *housekeeping gen* sebagai kontrol endogen gen. Hasil yang didapatkan adalah data numerik, kemudian dibandingkan dengan kontrol gen untuk menentukan ekspresi mRNA gen EGFR.¹¹ Sampel sel trofoblas diambil dari *parafin block* pasien mola hidatidosa komplisit, kemudian diisolasi dari RNA sel total menggunakan alat *MagNA Pure LC RNA Isolation Kit-High Performance*. Teknik *real time PCR* yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *one step RT-PCR Kit With SYBR Green*. cDNA bersama amplifikasi PCR diletakkan pada tabung yang sama. Adanya reaksi penyangga telah diformulasikan untuk memaksimalkan aktivitas *reverse transcriptase*, sekaligus polimerase *iTaq DNA*. Selain itu, juga meminimalkan artefak-artefak *primer-dimer* dan *nonspecific PCR*.^{12,13,14} *PCR* menggunakan 2 pasang primer, sepasang primer spesifik, dan sepasang primer *house keeping gene*. Analisis hasil *real time PCR* yaitu rasio *cycle threshold* (CT) antara gen spesifik dan *house keeping gene*.¹⁵ Apabila ≥ 1 berarti terjadi peningkatan ekspresi (ekspresi +) dan apabila <1 berarti terdapat penurunan ekspresi (ekspresi -).^{15,11}

HASIL

Selama periode tersebut didapatkan 40 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, yang merupakan jaringan MHK.

Tabel 1: Karakteristik subjek penelitian

| | | MHK yang sembuh | MHK yang persisten | nilai p |
|-----------------|-------------|-----------------|--------------------|---------|
| Usia Pasien | < 40 tahun | 20 | 11 | 0,441 |
| | 40 tahun | 4 | 5 | |
| Paritas pasien | 1 | 15 | 7 | 0,335 |
| | > 1 | 9 | 9 | |
| Besarnya uterus | < 20 minggu | 14 | 7 | 0,520 |
| | 20 minggu | 10 | 9 | |

Keterangan:

Untuk data kategorik, nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-kuadrat*, kecuali variabel usia pasien dengan uji *Eksak Fisher*, dengan nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$

Tabel 2: Jumlah subjek penelitian selama 12 minggu pemantauan

| | Jumlah subjek penelitian (n) | | |
|------------------|------------------------------|----------|------------------------|
| | EGFR (-) | EGFR (+) | Menjadi mola persisten |
| Pra evakuasi MHK | 24 | 16 | 0 |
| Minggu ke-2 | 24 | 16 | 0 |
| Minggu ke-4 | 24 | 16 | 0 |
| Minggu ke-6 | 24 | 10 | 6 |
| Minggu ke-8 | 24 | 2 | 14 |
| Minggu ke-12 | 24 | 0 | 16 |

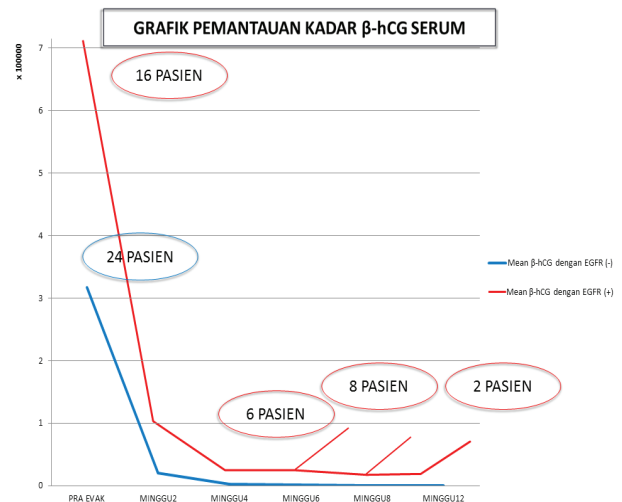
Tabel 3: Sebaran kadar ekspresi mRNA EGFR pada subjek penelitian

| EGFR (+) | | EGFR (-) | | EGFR (+) dan (-) | |
|----------|-----------------------|----------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| N | Rerata kadar ekspresi | N | Rerata kadar ekspresi | n | Rerata kadar ekspresi |
| 16 | 1,0725 | 24 | 0,9025 | 40 | 0,9705 |

Tabel 4: Analisis presentasi rerata penurunan kadar β -hCG serum

| | Rerata kadar β -hCG serum | Kadar β -hCG (pre - post) Kadar β -hCG pre | % |
|-----------------------|---------------------------------|--|---------|
| Pra-evakuasi (n = 40) | 475.671,50 | - | - |
| Minggu ke-2 (n = 40) | 52.818,00 | 0,889 | 88,90% |
| Minggu ke-4 (n = 40) | 12.112,60 | 0,9745 | 97,45% |
| Minggu ke-6 (n = 34) | 2.593,71 | 0,9945 | 99,45% |
| Minggu ke-8 (n = 26) | 71,11 | 0,9999 | 99,99% |
| Minggu ke-12 (n = 24) | 0,78 | 1 | 100,00% |

Pada tabel 4 didapatkan rerata penurunan kadar awal β -hCG serum sekitar 88,90% pada 2 minggu pasca-evakuasi MHK.



Tabel 5: Analisis risiko relatif (RR) pasca-evakuasi pada MHK dengan ekspresi mRNA gen EGFR (+) dan EGFR (-)

| Pasca-evakuasi MHK | Pemantauan kurva Regresi Mochizuki | Ekspresi mRNA gen EGFR (+) | Ekspresi mRNA gen EGFR (-) | Nilai p | Risiko relatif (RR) |
|--------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|---------------------|
| Minggu ke-4 | Sesuai kurva (normal) | 16 | 24 | - | - |
| | kadar β -hCG | 0 | 0 | | |
| Minggu ke-6 | Sesuai kurva (normal) | 10 | 24 | 0,002 | 3,40 |
| | kadar β -hCG | 6 | 0 | | |
| Minggu ke-8 | Sesuai kurva (normal) | 2 | 24 | 0,000 | 13,00 |
| | kadar β -hCG | 14 | 0 | | |
| Minggu ke-12 | Sesuai kurva (normal) | 0 | 24 | 0,000 | - |
| | kadar β -hCG | 16 | 0 | | |

Keterangan: untuk data kategorik p dihitung berdasarkan uji statistik *Chi-square*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$

PEMBAHASAN

Gambaran karakteristik subjek penelitian di atas, yakni usia, paritas, dan besarnya ukuran uterus saat menderita MHK digunakan hanya untuk menilai homogenitas data pada kedua kelompok penelitian (MHK sembuh dan MHK persisten pasca-evakuasi MHK). Karena tidak didapatkan hubungan yang bermakna pada variabel karakteristik maka disimpulkan bahwa data tersebut homogen dan layak untuk diperbandingkan.

Enam puluh persen (60%) pasien menunjukkan penurunan kadar β -hCG serum pasca-evakuasi selama pemantauan 12 minggu dan dinyatakan sembuh, sedangkan 40% lainnya diterapi sebagai TTG. Selama pemantauan kadar β -hCG serum pasca-evakuasi MHK pada minggu ke-6, sekitar 6 dari 16 (37,5%) pasien MHK dengan EGFR (+) akhirnya diterapi sebagai TTG. Selanjutnya, pada minggu ke-8 dan ke-12 didapatkan sekitar 87,5% dan 100% pasien MHK dengan EGFR (+) yang diterapi sebagai TTG. Dari hal di atas, dapat diartikan bahwa kadar ekspresi EGFR yang tinggi (EGFR +) berhubungan kuat dengan peningkatan kadar β -hCG serum pasca-evakuasi MHK.

Aktivitas sel trofoblas yang tidak menghilang secara spontan setelah evakuasi MHK dapat berkembang menjadi TTG.^{3,9} Analogi perilaku dari sitotrofoblas normal dan sel-sel kanker bersifat individual, terutama pada aktivitas transkripsi dan translasi yang menghasilkan protein. Di antaranya adalah gen dan protein proto-onkogen, faktor pertumbuhan, reseptor permukaan sel, enzim, reseptor enzim dan inhibitor enzim, serta berbagai hormon dan peptida.¹⁶

Pada sel-sel epitel normal, EGFR diekspresikan rendah karena hanya digunakan untuk meningkatkan pertumbuhan sel tanpa memengaruhi adhesi sel, sedangkan pada sel tumor, ekspresi EGFR-nya tinggi karena menerima konsentrasi EGF yang tinggi melalui mekanisme autokrin, parakrin, atau *juxtacrine*. Proses ini tidak hanya meningkatkan pertumbuhan sel, tetapi juga akan mengurangi adhesi sel tumor dan komunikasi antar sel.¹⁷

Telah dibuktikan pada penelitian-penelitian sebelumnya bahwa jalur kaskade *phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/PKB* dan *Ras-MAPK* adalah jalur utama dari EGFRs yang diaktifkan untuk memediasi resistansi terhadap rangsangan proapoptosis. Temuan adanya jalur kaskade ini berdampak menguntungkan bagi pertumbuhan trofoblas, tetapi dengan adanya ekspresi yang berlebihan dari domain aktif EGFR maka terjadi perubahan molekul pada reseptor-reseptornya.¹⁸ Dari 40 pasien dalam penelitian ini, didapatkan rerata kadar ekspresi mRNA EGFR kelompok MHK yang menjadi mola persisten lebih tinggi secara bermakna daripada MHK yang sembuh. Secara keseluruhan didapatkan nilai p yang bermakna hanya pada kadar awal β -hCG serum sebelum evakuasi MHK dan minggu ke-2 pasca-evakuasi MHK. Hal ini disebabkan adanya tindakan evakuasi jaringan MHK. Presentasi rerata penurunan kadar awal β -hCG serum pada MHK dengan kadar β -hCG serum 2 minggu pasca-evakuasi MHK sekitar 88,9%.

Pada MHK pasca-evakuasi yang mempunyai gen EGFR (+), lebih besar kemungkinan menjadi suatu mola persisten sebesar 3,4 kali pada minggu ke-6 dibandingkan dengan EGFR (-). Begitu pula halnya pada minggu ke-8. Didapatkan pasien MHK dengan

EGFR (+) lebih besar kemungkinan menjadi suatu mola persisten sebesar 13 kali dibandingkan dengan yang mempunyai gen EGFR (-). Pada minggu ke-12 pasca-evakuasi MHK, didapatkan semua pasien (100%) dengan gen EGFR (+) menjadi mola persisten.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa semakin tinggi ekspresi EGFR, semakin lambat penurunan kadar β -hCG serum pasca-evakuasi MHK. Begitu pula dengan ekspresi EGFR (+) pada jaringan MHK, dapat menjadi prediktor terjadinya mola persisten.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk lebih memperjelas peran gen EGFR pada perkembangan MHK pasca-evakuasi yang menjadi mola persisten sehingga dapat digunakan sebagai target terapi pada MHK dengan EGFR (+). Selain itu, perlu penelitian prospektif (*cohort*) untuk menguji peranan EGFR sebagai faktor prognosis MHK menjadi TTG.

DAFTAR PUSTAKA

- Gondhowiardjo S. Disregulasi proliferasi sel dan keganasan. Basic Science of oncology. Jakarta: Perhimpunan Onkologi Indonesia; 2010.
- Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA. Gestational trophoblastic disease: clinical features of molar pregnancies and gestational trophoblastic neoplasia. 3rd ed. Sheffield: International Society for the Study of Trophoblastic Disease; 2009.
- Martaadisoebrata D. Buku pedoman pengelolaan penyakit trofoblas gestasional. 1st ed. Jakarta: EGC; 2005.
- Ehlen TG, Bessette P. Gestational trophoblastic disease, reviewed and approved by the Policy and Practice Guidelines Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). *SOGC Clinical Practice Guidelines* 2002;114(May).
- Tse KY, Ngan YS. Gestational trophoblastic disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012;26:357-70.
- Irianti S, Martadisoebrata D, Anwar A. Studi epidemiologi penyakit trofoblas gestasional di kotamadya Bandung dan sekitarnya. Denpasar: KOGI; 2000.
- Perbawati RI. Gambaran epidemiologi klinik tumor trofoblas gestasional di Rumah Sakit Hasan Sadikin periode tahun 2007- 2009. Bandung: Universitas Padjadjaran; 2011.
- Andrijono, Muhilal M. Prevention of post-mole malignant trophoblastic disease with vitamin A, research communication. *APJCP* 2010;11.
- Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;17(6):837-47.
- Cunningham FG LK, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD, editor. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.
- Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RCG. Introduction to genetic analysis. New York: W.H. Freeman and Co; 1996.
- Tomilin NV. Regulation of mammalian gene expression by retroelements and non-coding tandem repeats. *Bioessays* 2008;30(4):338-48.
- Erllich HA. PCR technology: principles and applications for DNA amplifications. New York: Stockton Press; 1989.
- Beginners guide to real time PCR. 2011; [Cited on January 1st, 2013]. Available from: <http://www.primersdesign.co.uk/Downloadmaterial/BeginnersguidetorealtimePCR.pdf>.
- Erllich HA. N Genetic analysis using the polymerase chain reaction. *Annu Rev Genet.* 1992;26(479-506).
- Ferretti C, Bruni L, Dangles-Marie V, Pecking AP, Bellet D. Molecular circuits shared by placental and cancer cells, and their implications in the proliferative, invasive and migratory capacities of trophoblasts. *Hum Reprod Update* 2007;13(2): 121-41.
- Zhao X, Dai W, Zhu H, Zhang Y, Cao L, Ye Q, Lei P, Shen G. Epidermal growth factor (EGF) induces apoptosis in a transfected cell line expressing EGF receptor on its membrane. *Cell Biol Int.* 2006;30:653-8.
- Jacob J, Shenoy S, Balaram P. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in gestational trophoblastic disease: biologic and prognostic significance. [Cited on January 1st, 2013]. Available from: <http://210.212.24.72/~kscsteuser/digital-library/digital/KSC/ksc19/07-Biotechnology/07-Contest/07-02.pdf>

| | |
|----------------------------|------------------------|
| A | |
| ACHMAD FAUZI KAMAL | IJOC 9 ; 3 ; 133 – 138 |
| ADI SUSANTO | IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110 |
| ANDREE KURNIAWAN | IJOC 9 ; 3 ; 119 – 125 |
| ARIO DJATMIKO | IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110 |
| H | |
| HENDRA MASKA | IJOC 9 ; 3 ; 133 – 138 |
| I | |
| I GUSTI AYU ARTINI | IJOC 9 ; 3 ; 127 – 132 |
| IWAN DWIPRAHASTO | IJOC 9 ; 3 ; 111 – 117 |
| L | |
| LAURENS DAVID PAULUS | IJOC 9 ; 3 ; 99 – 103 |
| LOELITA MARCELIA LUMINTANG | IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110 |
| N | |
| NATA PRATAMA HARDJO LUGITO | IJOC 9 ; 3 ; 119 – 125 |
| R | |
| RAISSA GADRI | IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110 |
| S | |
| SRI MULATSIH | IJOC 9 ; 3 ; 111 – 117 |
| SUPRIADI GANDAMIHARDJA | IJOC 9 ; 3 ; 99 – 103 |
| SUTARYO | IJOC 9 ; 3 ; 111 – 117 |
| Y | |
| YUDI MULYANA HIDAYAT | IJOC 9 ; 3 ; 99 – 103 |

Ucapan Terimakasih Mitra Bestari

Redaksi Indonesian Journal of Cancer menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada para Mitra Bestari atas Kontribusinya pada penerbitan Indonesian Journal of Cancer Volume 9, edisi no. 3 tahun 2015.

Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB, SpOT
Departemen Traumatology & Orthopaedy Fakultas kedokteran Universitas Indonesia/RSUP. Dr. Cipto Mangunkusomo Jakarta

Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
Divisi Ginekologi-Onkologi Fakultas kedokteran Universitas Indonesia/RSUP.
Dr. Cipto Mangunkusomo Jakarta

Dr. dr. Dimyati Achmad, SpB Onk (K)
Divisi Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS.
Hasan Sadikin Bandung

Dr. Noorwati Sutandyo, SpPD KHOM
Hematologi-Onkologi Medik RS. Kanker "Dharmais" Jakarta